

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-169709  
 (43)Date of publication of application : 30.06.1997

(51)Int. Cl.  
 C07C217/64  
 A61K 31/135  
 A61K 31/38  
 C07C317/28  
 C07C323/29  
 C07D333/16

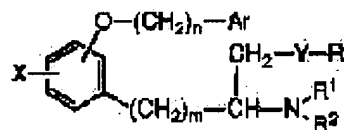
(21)Application number : 07-333248 (71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD  
 (22)Date of filing : 21.12.1995 (72)Inventor : NAKAZATO ATSUO  
 AIBE IZUMI  
 TOMIZAWA KAZUYUKI

## (54) HETEROALKYL-SUBSTITUTED PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVE

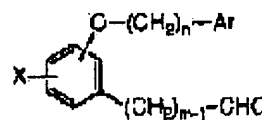
## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject derivative having an antipsychotic action without causing extrapyramidal disorders, and useful for treating schizophrenia, cerebrovascular disorder, and trouble behaviors on geriatric dementia.

SOLUTION: This heteroalkyl-substituted phenylalkylamine derivative of formula I [X is H, a halogen, etc. ; Y is O, S, SO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> are each H, a 1-7C alkyl, etc.; R<sup>3</sup> is a 1-5C alkyl, etc.; Ar is phenyl, thienyl, etc.; (n) is an integer of 2-5], e.g. 1-ethoxymethyl-2-[4-methoxy-3-(2-phenylethoxy)phenyl]ethylamine hydrochloride. The derivative of formula I is obtained e.g. from an aldehyde of formula II as a starting raw material through a condensation reaction, a hydrolysis reaction, a decarbonization reaction, a Curtius rearrangement reaction, a reduction reaction, etc.



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169709

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 C 217/64		7457-4H	C 0 7 C 217/64	
A 6 1 K 31/135	A A N		A 6 1 K 31/135	A A N
31/38			31/38	
C 0 7 C 317/28		7419-4H	C 0 7 C 317/28	
323/29		7419-4H	323/29	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-333248

(22) 出願日 平成7年(1995)12月21日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 中里 篤郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 相部 泉

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 百沢 一雪

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

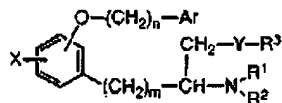
(54) 【発明の名称】 ヘテロアルキル置換フェニルアルキルアミン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 錐体外路障害を生ずることなく抗精神作用を有する新規な化合物を提供すること。

【構成】 式

【化】



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子又はSO<sub>2</sub>基を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、炭素原子数1～7のアルキル基、炭素原子数3～7のアルケニル基又は炭素原子数3～7のアルキニル基を示し、R<sup>1</sup>は、炭素原子数1～5のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基を示し、Arはフェニル基、チエニル基又は「ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる任意の1～3個で置換されたフェニル基を示し、nは2～5の整数を示し、mは1～4の整数

を示す。) で表わされるヘテロ原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン誘導体及びその塩。

(2)

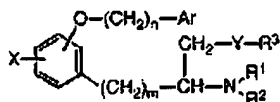
特開平9-169709

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子又はSO<sub>2</sub>基を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、炭素原子数1～7のアルキル基、炭素原子数3～7のアルケニル基又は炭素原子数3～7のアルキニル基を示し、R<sup>3</sup>は、炭素原子数1～5のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基を示し、Arはフェニル基、チエニル基又は「ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる任意の1～3個で置換されたフェニル基を示し、nは2～5の整数を示し、mは1～4の整数を示す。)で表わされるヘテロアルキル置換フェニルアルキルアミン誘導体及びその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗精神病作用を有するヘテロアルキル置換フェニルアルキルアミン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】抗精神病薬は精神分裂病治療だけでなく、脳血管障害・老年期痴呆における問題行動（攻撃的行動、精神興奮、徘徊、せん妄など）の治療にも用いられている。しかしながら、従来の抗精神病薬は副作用である錐体外路障害が強く、大きな問題となっている。この問題を解決するため、近年の抗精神病薬の開発は従来の薬物の作用機作とは全く異なった側面からのアプローチがなされている。その一つがシグマレセプターアンタゴニストである。シグマレセプターは、幻覚症状などの精神異常に関与したレセプターと考えられ、このレセプターに特異的親和性を有する化合物は錐体外路障害を生ずることなく抗精神病作用を示す。

【0003】この種の化合物として、たとえばリムカゾール(Rimcazol)が知られているが、シグマレセプターに対する親和性及び特異性は未だ十分ではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、錐体外路障害を生ずることなく抗精神病作用を有する新規な化合物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、フェニルアルキルアミン誘導体について鋭意検討した結果、シグマレセプターに特異的かつ高い親和性を示す新規なヘテ

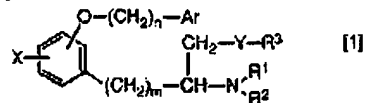
2

ロアルキル置換フェニルアルキルアミン誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】以下、本発明を説明する。本発明は、式【1】

【0007】

【化2】



【0008】(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子又はSO<sub>2</sub>基を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、炭素原子数1～7のアルキル基、炭素原子数3～7のアルケニル基又は炭素原子数3～7のアルキニル基を示し、R<sup>3</sup>は、炭素原子数1～5のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基を示し、Arはフェニル基、チエニル基又は「ハロゲン原子、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる任意の1～3個で置換されたフェニル基を示し、nは2～5の整数を示し、mは1～4の整数を示す。)で表わされるヘテロアルキル置換フェニルアルキルアミン誘導体及びその塩である。

【0009】本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。炭素原子数1～5のアルコキシ基とは直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ネオブトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基などである。炭素原子数1～7のアルキル基とは直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチルメチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチルメチル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、2-エチルブチル基、シクロペンチルメチル基、ヘプチル基、5-メチルヘキシル基、シクロヘキシルメチル基などであり、好ましくはプロピル基、ブチル基、シクロブチルメチル基などである。炭素原子数3～7のアルケニル基とは直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基であり、たとえば2-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基などである。炭素原子数3～7のアルキニル基とは直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基であり、たとえば2-プロピニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などである。フェニル基で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基とは、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などである。炭素原子数1～5のアルキル基とは直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチ

(3)

特開平9-169709

3

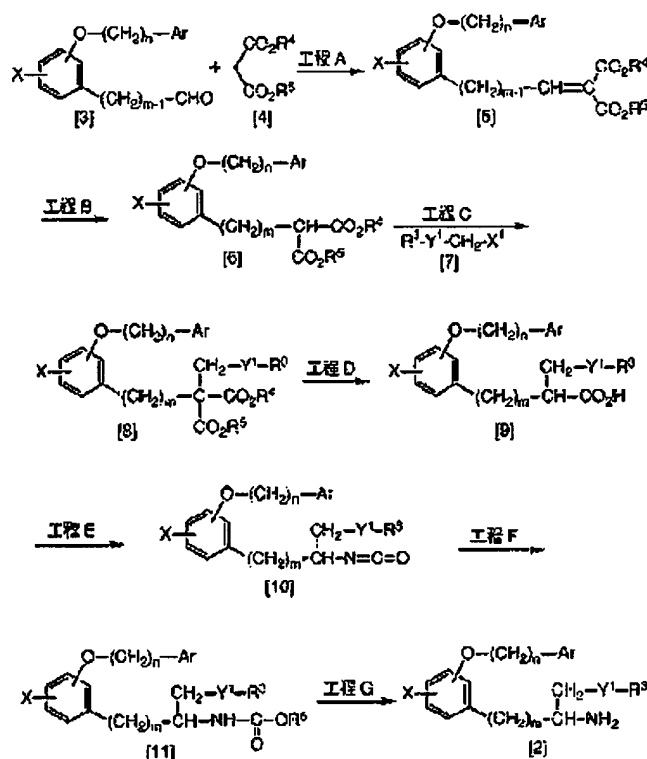
4

ル基、1-ブチル基、シクロプロピルメチル基、ベンチル基、3-メチルブチル基、シクロブチルメチル基などである。フェニル基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基とは、たとえばベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基などである。また、本発明化合物における塩とは薬理学的に許容されるものを意味し、たとえば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

【0010】

【発明の実施の形態】式〔1〕の本発明化合物は、以下の方法によって製造することができる（以下の反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は炭素原子数1~6のアルキル基

ルート1



【0013】アルデヒド〔3〕とマロン酸ジエステル〔4〕の縮合、二重結合の還元、アルキル化、続いて加水分解及び脱炭酸することによりカルボン酸〔9〕が得られる。カルボン酸〔9〕は通常用いられているクルチウス転位 (Curtius Rearrangement) (J. Am. Chem. Soc., 第94巻, 第6203頁 (1972年)、J. Praktische Chemie, 第50巻, 第275頁 (1894年) など) に記載) 後、脱保護することによって、式〔2〕で示される本発明化合物に導かれる。

【0014】工程A: アルデヒド〔3〕とマロン酸ジエ

\* 又はベンジル基であり、R<sup>1</sup>は炭素原子数1~4のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素原子数1~4のアルキル基であり、R<sup>2</sup>は炭素原子数1~7のアルキル基、炭素原子数3~7のアルケニル基又は炭素原子数3~7のアルキニル基であり、X<sup>1</sup>は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、Y<sup>1</sup>は酸素原子又はイオウ原子であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Ar、m及びnは前記と同意義である。)

10 【0011】ルート1 酸素原子又はイオウ原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン〔2〕の合成

【0012】

【化3】

ステル〔4〕の縮合は、有機溶媒中、アミン又はその塩の存在下行うことにより、不飽和ジカルボン酸エステル〔5〕を与える。ここで有機溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類などである。また、アミン又はその塩とは、たとえばアンモニア、ジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどのアミン類又はそのアミンと塩酸、酢酸又は安息香酸などの塩である。

(4)

特開平9-169709

5

【0015】工程B：不飽和ジカルボン酸エステル【5】の二重結合の還元は、たとえばパラジウムカーボン、二酸化白金、ラネーニッケルなどの金属触媒を用い、溶媒中水素添加を行い、ジカルボン酸エステル【6】を与える。ここで溶媒とは、たとえば酢酸エチルなどのカルボン酸エステル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、酢酸などの有機カルボン酸類などである。

【0016】工程C：ジカルボン酸エステル【6】は、有機溶媒中、塩基の存在下アルコキシメチルハライド又はアルキルチオメチルハライド【7】と反応し、二置換ジカルボン酸エステル【8】へ導かれる。ここで有機溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシドなどであり、塩基とは、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ビス(トリメチルシリル)アミドカリウムなどである。

【0017】工程D：二置換ジカルボン酸エステル【8】を反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、室温～250℃、好ましくは50℃～150℃で加水分解後、塩酸又は硫酸などの無機酸で中和し、二置換ジカルボン酸を得る。ここで反応に不活性な溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、水、又はこれらの溶媒の混合物である。また塩基とは、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどである。

【0018】続いて、この二置換ジカルボン酸を反応に不活性な溶媒中又は無溶媒で、50℃～250℃、好ましくは70℃～170℃に加熱し、脱炭酸し、カルボン酸【9】とする。また反応に不活性な溶媒とは、たとえばベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンなどの炭化水素類、ジオキサンなどのエーテル類、イソプロパノールなどのアルコール類、水などである。

【0019】工程E：カルボン酸【9】をジフェニルホスホリルアシドと塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、40～150℃に加熱することにより、アシルアシドを経由し、イソシアネート【10】を得る。ここで塩

6

基とは、たとえばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどであり、反応に不活性な溶媒とは、たとえばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどである。

【0020】また、公知の方法(Organic Syntheses, Col. Vol. III, 第846頁, (1955年)などに記載)のように、カルボン酸【9】を混合酸無水物又は酸ハロゲン化物などに変換の後、アジ化ナトリウム又はアジ化カリウムと反応することによってもイソシアネート【10】が得られる。

【0021】工程F：イソシアネート【10】はアルコールと加熱することにより、カルバミド酸エステル【11】を与える。ここでアルコールとは、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコールなどである。また、工程Eにおいて反応溶媒として上記アルコールを使用すると、アシルアシド続いてイソシアネート【10】を経由し、対応するカルバミド酸エステル【11】を与える。

【0022】工程G：カルバミド酸エステル【11】は溶媒中、塩基又は酸により加水分解することにより、式【2】で示される本発明化合物に導かれる。ここで溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、水、又は有機溶媒と水の混合溶媒である。また、塩基とは、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウムなどであり、酸とは、たとえば塩酸、塩化水素、臭化水素、硫酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸などである。

【0023】更に、工程Fでベンジルアルコールを用いた場合得られるカルバミド酸ベンジルエステルは、たとえばパラジウム/カーボン、水酸化パラジウム/カーボン、ラネーニッケルなどの金属触媒を用い、溶媒中水素添加することにより、式【2】で示される本発明化合物を与える。ここで溶媒とは、たとえば酢酸エチルなどのカルボン酸エステル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、酢酸などの有機カルボン酸類などである。

【0024】ルート2 酸素原子又はイオウ原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン【2】の合成

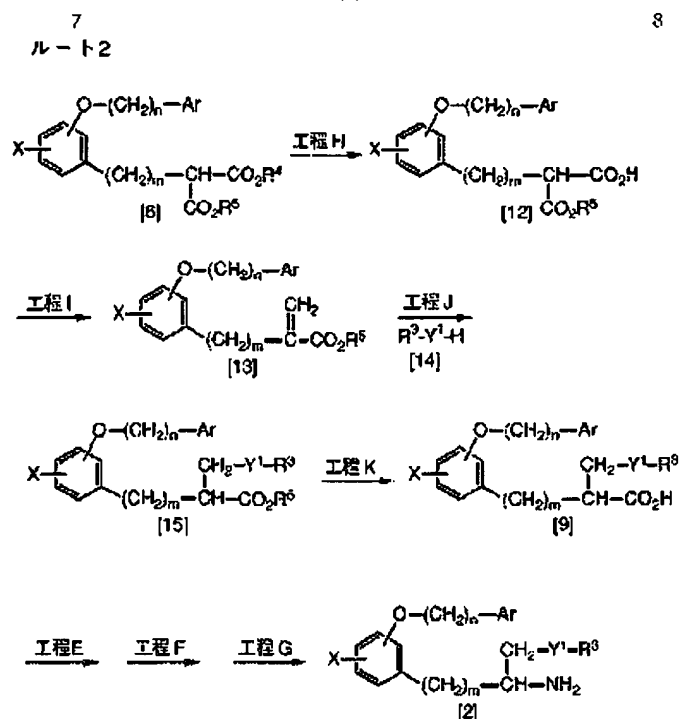
【0025】

【化4】

(5)

特開平 9-169709

8



【0026】工程H：ジカルボン酸エステル〔6〕の加水分解は、たとえばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類又は水などの単独又は混合溶媒中、1等量の塩基の存在下、0℃～150℃、好ましくは90℃～90℃で行ない、モノカルボン酸〔12〕を与える。ここで塩基とは、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどである。

【0027】工程I：モノカルボン酸〔12〕を、塩基の存在下、ホルマリン水溶液と反応させると2-置換アクリル酸エステル〔13〕が得られる。ここで塩基とは、たとえばジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどの2級アミンを示す。

【0028】工程J：2-置換アクリル酸エステル〔13〕を、有機溶媒中、塩基の存在下、アルコール又はチオール〔14〕と反応させると、酸素原子又はイオウ原子含有カルボン酸エステル〔15〕が得られる。ここで有機溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類などであり、塩基とは、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム、1-ブトキシド、炭酸

カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基か、たとえばピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基である。

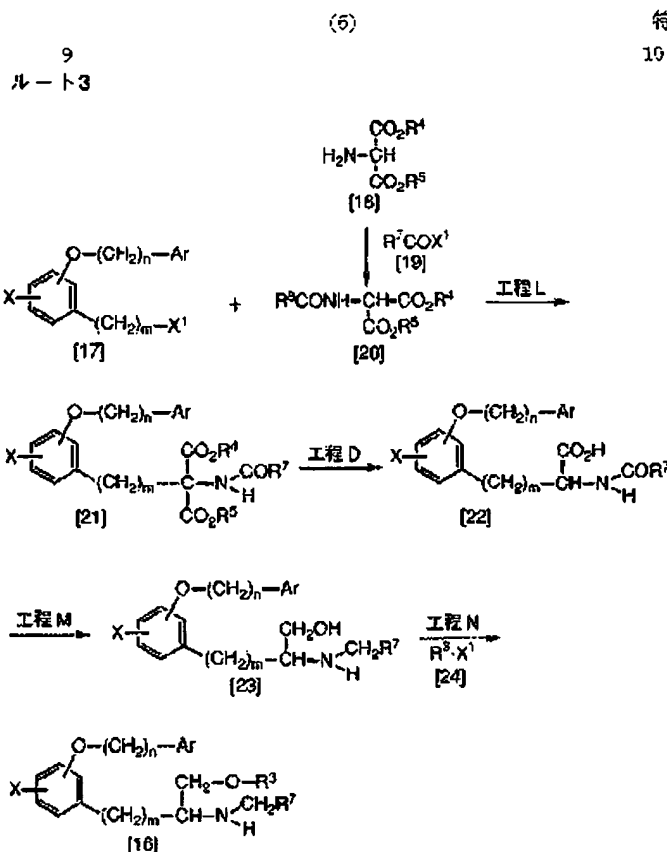
【0029】工程K：酸素原子又はイオウ原子含有カルボン酸エステル〔15〕の加水分解は、反応に不活性な溶媒中、塩基又は酸の存在下、室温～250℃、好ましくは50℃～150℃で行ない、酸素原子又はイオウ原子含有アルキルで置換されたカルボン酸〔9〕を与える。ここで反応に不活性な溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、水、又はこれらの溶媒の混合物である。また塩基とは、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどであり、酸とは塩酸、臭化水素酸などである。

【0030】続いて工程E、F、Gと同様にして酸素原子又はイオウ原子含有アルキルで置換されたカルボン酸〔9〕から酸素原子又はイオウ原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン〔2〕が得られる。

【0031】ルート 3 酸素原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン〔16〕の合成

【0032】

【化5】



【0033】酸素原子含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン [16] は、フェニルアルキルハライド [17] と、アミノマロン酸ジエステル [18] とアシルハライド [19] より提供されるアシルアミノマロン酸ジエステル [20] を反応させて得られるアシルアミノマロン酸ジエステル [21] を、加水分解、脱炭酸、続いて還元することによりアミノアルコール [23] が得られる。このアミノアルコール [23] とハロゲン化合物 [24] を反応させることにより、式 [16] で示される本発明化合物が得られる。

【0034】工程L：アルデヒド [3] より変換して得られるフェニルアルキルハライド [17] と、アミノマロン酸ジエステル [18] とアシルハライド [19] より提供されるアシルアミノマロン酸ジエステル [20] の反応は、有機溶媒中、塩基の存在下で行なうことにより、アシルアミノマロン酸ジエステル [21] を与える。ここで有機溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシドなどであり、塩基とは、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナ

リウム、ビス(トリメチルシリル)アミドカリウムなどである。続いて、工程Dと同様にしてアシルアミノマロン酸ジエステル [21] からN-アシルアミノ酸 [22] を得る。

【0035】工程M：N-アシルアミノ酸 [22] を不活性溶媒中、還元し、アミノアルコール [23] を得る。ここで不活性溶媒とは、たとえばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類などである。還元を用いる還元剤は、たとえば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボランなどである。

【0036】工程N：アミノアルコール [23] は、不活性溶媒中、塩基の存在下、ハロゲン化合物 [24] と反応させ、酸素原子含有フェニルアルキルアミン [16] が得られる。ここで不活性溶媒とは、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルフォキシドなどであり、塩基とは、たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ビス(トリメチルシリル)ア

(7)

特開平9-169709

11

12

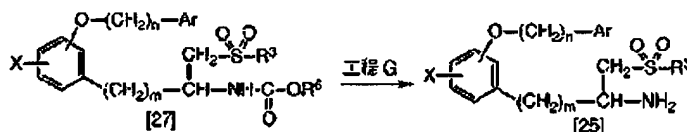
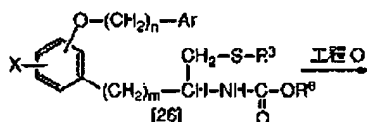
ミドカリウムなどである。

\*【0038】

【0037】ルート4  $\text{SO}_2$ 含有アルキルで置換され  
たフェニルアルキルアミン【25】の合成

【化6】

ルート4



【0039】工程O：式【26】の化合物を、反応に不活性な溶媒中、酸化剤と反応させると式【27】の化合物を与える。ここで反応に不活性な溶媒とは、たとえばクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼンなどである。また酸化剤とは、たとえば過酸化水素、ヒドロペルオキシドなどの有機過酸化物、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸などの有機過酸など※

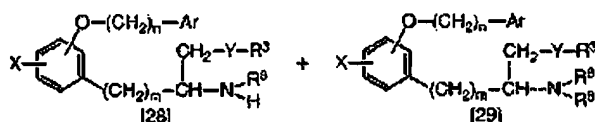
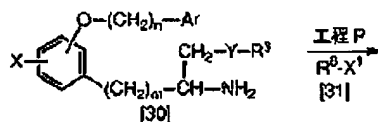
※である。続いて工程Gと同様にして、式【27】の化合物から $\text{SO}_2$ 含有アルキルで置換されたフェニルアルキルアミン【25】が得られる。

【0040】ルート5 2級アミン【28】及び3級アミン【29】の合成

【0041】

【化7】

ルート5



【0042】工程P：1級アミン【30】はハロゲン化合物【31】と塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、0～150℃、好ましくは室温～90℃で、8時間～4日間反応することにより、本発明化合物である2級アミン【28】及び3級アミン【29】を与える。ここでハロゲン化合物【31】を1当量用いた場合は2級アミン【28】を優先的に与え、ハロゲン化合物【31】を1.5当量用いた場合は2級アミン【28】と3級アミン【29】を与え、ハロゲン化合物【31】を2当量以上用いた場合は3級アミン【29】を優先的に与える。また、ここで塩基とは、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基を示す。反応に不活性な溶媒とは、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、水などである。

【0043】

【発明の効果】本発明に係る式【1】の化合物は、シグマ受容体拮抗作用が優れ、精神分裂病、うつ症、不安症及び脳血管障害・老年期問題行動の治療、神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病等の認知機能障害及び運動機能障害に有効である。さらに、薬物乱用（麻薬、覚醒剤、アルコール、向精神薬、マリファナなど）による依存症の治療に有効である。

【0044】

【実施例】以下、実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

【0045】実施例1

1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩の合成

(1) 4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド5.13g、マロン酸ジメチル26.4g、ヒペラジン1.70g及び酢酸1.20gをベンゼン



13

300 ml) 中、共沸脱水条件下、8時間加熱還流した。室温に冷却した反応溶液を水、1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。この残渣をイソプロピルエーテル-ジクロロメタンより再結晶し、3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メトキシカルボニルアクリル酸メチル67.2 gを得た。m.p. 104.7~105.9℃。

【0046】(2) 3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メトキシカルボニルアクリル酸メチル66.5 gを酢酸エチル330 mlに溶解し、5% Pd/C 3.33 gを加え、水素の吸収が止まるまで水素添加を40℃で行なった。5% Pd/Cを粉末硫酸マグネシウムプレートを用いた減圧濾過により濾別し、濾液を減圧下濃縮し、粗3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メトキシカルボニルプロピオン酸メチル66.5 gを得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0047】(3) 60%水素化ナトリウム(油性) 1.17 gの1,2-ジメトキシエタン40 mlの懸濁溶液に、粗3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メトキシカルボニルプロピオン酸メチル10.4 gの1,2-ジメトキシエタン10 mlを室温攪拌下5分間で滴下し、更に50℃で50分攪拌した。この反応溶液にクロロメチルエチルエーテル3.37 mlを加え、室温で2時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンと水を加え、分取した有機相を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、続いて濾液を減圧下濃縮した。残渣に4 N水酸化ナトリウム水溶液35 mlとメタノール35 mlを加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却した反応液を減圧下濃縮し、残渣に1 N塩酸を加えて酢酸エチル抽出し、この有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、この水層に1 N塩酸を加えて酸性にして、再び酢酸エチル抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、続いて濾液を減圧下濃縮して粗2-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]マロン酸を得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0048】(4) 粗2-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]マロン酸を150℃で2時間攪拌し、粗2-エトキシメチル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸を得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0049】(5) 粗2-エトキシメチル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロ

(8)

特開平9-169709

14

ロピオン酸のベンゼン55 ml溶液にトリエチルアミン3.11 g及びジフェニルホスホリルアジド8.45 gを加え、2時間加熱還流後、減圧下濃縮した。残渣に1-ブタノール55 mlを加え、19時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1~4:1)にて精製し、ヘキサンより再結晶し、N-1-ブトキシカルボニル-1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン7.13 gを得た。

【0050】m.p. 134.0~136.0℃。

【0051】(6) N-1-ブトキシカルボニル-1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン6.17 gのジクロロメタン22 mlの溶液にトリフルオロ酢酸5 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジクロロメタン5 mlに溶解し、これに4 N塩化水素ジオキサン溶液を加え、再び減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥後、ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩を4.73 gを得た。

【0052】m.p. 124.0~126.0℃。

【0053】実施例2

1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩の合成

(1) 粗3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メトキシカルボニルプロピオン酸メチル78.5 gのメタノール溶液350 mlに水酸化ナトリウム8.43 gの水溶液10 mlを室温攪拌下10分間で滴下し、更に室温で1.5時間攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、1晩静置後結晶を濾別した。この結晶を水250 mlに溶解し、濃塩酸で酸性にした後塩化メチレン抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。

【0054】この残渣に37%ホルマリン水溶液17.4 ml、トリエチルアミン21.8 mlを加え4時間攪拌後、1夜放置した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、続いて濾液を減圧下濃縮して粗3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メチレンプロピオン酸エチル63.1 gを得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0055】(2) 粗3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-メチレンプロピオン酸エチル8.10 gのメタノール溶液50 mlにイソプロパンチオール1.81 gを加え、室温攪拌60%水素化ナトリウム(粘性)47.6 mgを加え、60℃に

50

15

て1晩攪拌した。この反応液を減圧下濃縮し、粗2-(2-イソプロピルチオメチル)-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル9.40gを得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0056】(3)粗2-(2-イソプロピルチオメチル)-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸メチル9.40gのアセトン溶液120mlに20%塩酸50mlを加えて48時間加熱還流した。この反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、分取した有機層を減圧下濃縮した。これにジエチルエーテルを加えて1N水酸化ナトリウムで抽出し、この水層に濃塩酸を加えて酸性にし、再び酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、続いて濾液を減圧下濃縮して粗2-(2-イソプロピルチオメチル)-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸8.08gを得た。この粗化合物は精製せずに次の工程に用いた。

【0057】(4)粗2-(2-イソプロピルチオメチル)-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸7.63gを実施例1の(5)と同様に処理し、ヘキサンより再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン1.59gを得た。m.p. 81.0~81.5℃。

【0058】(5)N-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン3.00gを実施例1の(6)と同様に処理し、メタノール-イソプロピルエーテルより再結晶し、1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩2.54gを得た。

【0059】m.p. 98.0~100.0℃。

【0060】実施例3

1-(2-イソプロピルスルホニルメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩の合成

(1)N-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン246mgの塩化メチレン溶液5mlに、氷冷攪拌下70%m-クロロ過安息香酸264mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、続いて濾液を減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサ

(9)

特開9-169709

16

ン：酢酸エチル=20:1~1:1)にて精製し、酢酸エチルより再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-イソプロピルスルホニルメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン183mgを得た。m.p. 129.5~131.5℃。

【0061】(2)N-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-イソプロピルスルホニルメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン1.80gを実施例1の(6)と同様に処理し、メタノール-イソプロピルエーテルより再結晶し、1-(2-イソプロピルスルホニルメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩1.56gを得た。m.p. 125.0~126.0℃。

【0062】実施例4

N-プロピル-1-(2-プロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩の合成

1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩396mg、1-臭化プロピル135mg及び無水炭酸カリウム276mgをN,N-ジメチルホルムアミド1ml中室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎジクロロメタン抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン=10:1~0:1)で精製し、N-プロピル-1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩265mgを得た。

【0063】NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.93(3H,t,J=7.4Hz), 1.15(3H,d,J=6.7Hz), 1.20(3H,d,J=6.7Hz), 1.80(2H,sextet,J=7.4Hz), 2.77-3.00(6H,m), 3.17(2H,t,J=7.4Hz), 3.24(1H,dd,J=13.9,5.4Hz), 3.31-3.38(1H,m), 3.85(3H,s), 4.21(2H,t,J=7.4Hz), 6.81-6.82(3H,m), 7.21-7.36(5H,m)MS m/e: 402(M<sup>+</sup>+1), 160(100%)。

【0064】1-(2-イソプロピルチオメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩の代わりに相当する出発原料を用い、実施例4と同様にして下記の化合物を得た。

【0065】N-プロピル-1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.97(3H,t,J=7.4Hz), 1.15(3H,t,J=7.0Hz), 1.89-2.02(2H,m), 2.92-3.07(3H,m), 3.14(2H,t,J=7.4Hz), 3.38-3.47(4H,m), 3.54-3.73(2H,m), 3.83(3H,s), 4.18(2H,t,J=7.2Hz), 6.75-6.80(3H,m), 7.20-7.35(5H,m), 9.13(1H,brs), 9.75(1H,brs)

(10)

特開平9-169709

17

MS  $m/e$ ; 372( $M^+$ ), 130(100%).

【0066】N-プロビル-1-(2-イソプロピルスルホニルメチル)-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(3H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=6.9Hz), 1.46(2H, sextet, J=7.3Hz), 1.73(1H, brs), 2.51-2.94(6H, m), 3.16(2H, t, J=7.6Hz), 3.16-3.26(1H, m), 3.36-3.49(1H, m), 3.85(3H, s), 4.20(2H, t, J=7.6Hz), 6.71-6.85(3H, m), 7.20-7.38(5H, m)MS  $m/e$ ; 434( $M^+$ ), 192(100%).

【0067】試験例1 [レセプター結合実験]

動物はハートレー系モルモットを用いた。シグマレセプターの結合実験には [<sup>3</sup>H] 標識リガンドとして [<sup>3</sup>H](+)ペンタゾシンを用い、European Journal of Pharmacology, 第251巻, 第121頁(1994年)に記載された以下の方法で行なった。モルモット全脳より調製された膜標品, 2 nM [<sup>3</sup>H] (+)ペンタゾシン及び試験薬を, 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4)中, 25℃で120分間反応させた。反応終了後, ガラスフィルター (GF/B) に吸引濾過し, 濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトロメーターにて測定した。10  $\mu$ M ハロペリドール存在下で反応させたときの\*

10

18

\* 結合を非特異的結合とし, 総結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。一定濃度の [<sup>3</sup>H] (+)ペンタゾシンと濃度を変えた試験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得, この抑制曲線からそれぞれの結合を50%抑制する試験薬の濃度 (IC<sub>50</sub>) 求め, 結果を表1に示した。

【0068】

【表1】

化合物	$IC_{50}$ (nM)
A	4.13
B	4.13
C	11.5

【0069】A: N-プロビル-1-エトキシメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩

B: N-プロビル-1-イソプロピルスルホニルメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩

C: N-プロビル-1-イソプロピルスルホニルメチル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン塩酸塩

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 333/16

識別記号 庁内整理番号

FI  
C07D 333/16

技術表示箇所